

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-165583

(43)公開日 平成7年(1995)6月27日

(51) Int.Cl. [*] A 61 K 31/52	識別記号 AAH ABE	序内整理番号 F 1	技術表示箇所
9/02	L		
9/20	A		
9/48	C		

審査請求 有 発明の数1 O L (全29頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平8-165470
(62)分割の表示	特願昭58-502643の分割
(22)出願日	昭和58年(1983)7月21日
(31)優先権主張番号	400597
(32)優先日	1982年7月22日
(33)優先権主張国	米国(US)

(71)出願人	リチャードソン-ピックス, インコーポレイティド アメリカ合衆国, コネチカット 06897, ウイルトン, テン ウエストポート ロード(番地なし)
(72)発明者	サンシャイン, アブラハム アメリカ合衆国, ニューヨーク 10021, ニューヨーク, イースト 68 ストリート 254, アパートメント 12ディー
(74)代理人	弁理士 青木 胡 (外4名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 カフェインを含んで成る改良された鎮痛及び抗炎症組成物並びにその使用方法

(57)【要約】

【目的】 速効性で強力な鎮痛抗炎症剤の提供。
 【構成】 開始が早められ、そして増強された鎮痛及び抗炎症反応を惹起せしめる医薬組成物であって、フェノプロフェンもしくはジフルニサール又はこれらの医薬として許容される塩と、鎮痛及び抗炎症の開始を早めそして増強する量のカフェインから実質上成る組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 開始が早められ、そして増強された鎮痛及び抗炎症反応を惹起せしめるために、このような治療を必要とする哺乳動物に適用される医薬組成物であつて、この組成物が単位投与量の鎮痛及び抗炎症のために有効な量の活性薬剤成分及びこの作用のための活性薬剤増強助剤を含んで成り、この活性薬剤がフェノプロフェンもしくはジフルニサール又はこれらの医薬として許容される塩を含んで成り、そして前記の助剤が活性薬剤の鎮痛及び抗炎症の開始を早めそして増強する量のカフェインから実質上成る組成物。

【請求項2】 約6.0～約20.0mgのカフェインを含んで成る請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 約6.5～約15.0mgのカフェインを含んで成る請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】 約12.5～約50.0mgのフェノプロフェンもしくはジフルニサール及び約6.5～約15.0mgのカフェインを含んで成る請求項1記載の医薬組成物。

【請求項5】 約25.0～約50.0mgのフェノプロフェンもしくはジフルニサール及び約6.5～約15.0mgのカフェインを含んで成る請求項1記載の医薬組成物。

【請求項6】 非毒性の医薬として許容される担体をさらに含んで成る請求項1記載の医薬組成物。

【請求項7】 前記組成物が経口投与のために適用される請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】 前記組成物が錠剤又はカプセルとして製剤化される請求項7記載の医薬組成物。

【請求項9】 前記組成物が直腸投与のために適用される請求項6記載の医薬組成物。

【請求項10】 前記組成物が坐薬として製剤化される請求項9記載の医薬組成物。

【請求項11】 持続放出形である請求項7記載の医薬組成物。

【請求項12】 鎮痛のために有効な量の経口的鎮痛活性を有する麻酔性鎮痛薬をさらに含んで成る請求項1記載の医薬組成物。

【請求項13】 前記麻酔性鎮痛薬がプロピラムスマレートを含んで成る請求項12記載の医薬組成物。

【請求項14】 前記麻酔性鎮痛薬がベンタゾシンヒドロクロリド、ナルブフィンヒドロクロリド、ブトルファノールタルタレート又はメブタゾールヒドロクロリドを含んで成る請求項12記載の医薬組成物。

【請求項15】 前記麻酔性鎮痛薬がプロボキシフェンヒドロクロリド、プロボキシフェンナプロシレート、コデインサルフェート又はコデインホスフェートを含んで成る請求項12記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、カフェインと1もしくは複数の鎮痛薬、又はカフェインと抗炎症薬を含んで

成る新規な医薬組成物、並びに鎮痛又は抗炎症反応の開始を早めるため及び鎮痛又は抗炎症反応を増強するための前記組成物の使用方法に関する。

【0002】

【従来の技術】非麻酔性鎮痛薬は、穏和な痛みないし激しい痛みの治療において広く経口投与されており、この大部分は非ステロイド性抗炎症薬（N S A I D）としても知られている。この類の内で、化合物はその化学構造及び鎮痛薬、抗炎症薬及び解熱薬としての生物学的性質において広範囲に亘る。アスピリン、アセタミノフェン及びフェナセチンは長い間、この群の最も一般的に使用されている構成員であるが、初期の薬剤を超越する多くの利点を有する前記の薬剤とは異なる多数の非麻酔性薬剤が開発されている。

【0003】これらの薬剤に対する耐薬性又は嗜癖は、痛みの治療において、又は急性もしくは慢性炎症状態（特に、リュウマチ様関節炎及び骨関節炎）の治療においてこれらの薬剤を連続的に使用する場合、一般には問題とならないが、それにもかかわらず、これらの薬剤をその有効投与量範囲の上限において使用する場合不都合な副作用が生ずる可能性が高い。さらに、各薬剤の上限すなわち投与限界より上においては追加の薬剤の投与により鎮痛作用又は抗炎症作用は一般に増加しない。

【0004】非麻酔性鎮痛薬、非ステロイド性抗炎症薬の群の中の新らしい化合物としては、ジフルニサール（ドロビド[®]）、ゾメビラックナトリウム（ゾマックス[®]）、イブプロフェン（モトリン[®]）、ナプロキセン（ナプロシン[®]）、フェノプロフェン（ナルフォン[®]）、ピロキシカム（フェルデニ[®]）、フルルビプロフェン、メフェナミン酸（ポンステル[®]）及びスリンダックのごとき化合物が挙げられる。

【0005】特定の非ステロイド性抗炎症薬に関する情報についてはPhysicians' Desk Reference, 第35版, 1981: 及びThe Merck Index, 第9版、メルク社、ラーウエン、ニュージャージー（1976）を参照のこと。さらに、一般には、Wiseman, "Pharmacological Studies with a New Class of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents-The Oxicams-With Special Reference to Piroxicam" (フェルデニ[®]), The American Journal of Medicine, 1982年2月16日, 2-8; Foley等, The Management of Cancer Pain, Vol. II-The Rational Use of Analgesics in the Management of Cancer Pain, ホフマン-ラロシュ社, 1981年: 及びCutting's Handbook of Pharmacology, 第6版, T.D Czaky 編, アブレント-センチュリークロフト, ニューヨーク, 1979年, 第49章, 538～550を参照のこと。

【0006】麻酔性鎮痛薬は、非麻酔性鎮痛薬による痛みの制御が効果的でない場合にしばしば用いられる。この群の薬剤はその化学構造及び薬理学的性質において相当に異なるが、そのほとんどが、連続使用に対して耐薬性

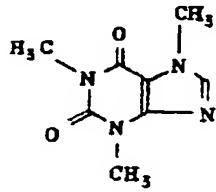
を生じさせ、そして嗜癖を惹起する可能性があるという下利益を有する、麻酔性鎮痛薬群の中で、薬剤を麻酔性拮抗薬又は麻酔性作用薬に分類することができる。麻酔性作用薬にはモルフィン群、メペリジン群、及びメサドン群が含まれる。これに対して、幾つかの麻酔性拮抗薬は純粹な拮抗薬（これらは鎮痛薬ではない）であり、他の麻酔性拮抗薬は作用一拮抗薬（すなわち、鎮痛作用を有する拮抗薬）であり、作用一拮抗薬は一般にモルフィン様又はナロルビン様として分類される。

【0007】麻酔性鎮痛薬の多くは経口的には無効であり、むしろ非経口的に使用される。経口的に活性な麻酔性鎮痛薬には、コデイン、オキシコドン、レボルファノール（レボードロモラン[®]）、メペリジン（デメロール[®]）、プロポキシフェンヒドロクロリド（ダルボン[®]）、プロポキシフェンナブシレート（ダルボン-N[®]）、メサドン、プロピラム、ブブレノルフィン、ペントゾシン（タルウイン[®]）、ナルブフィン（ヌバイン[®]）及びブトルファノール（スタドール[®]）のごとき化合物が含まれる。

【0008】これらの化合物に対するさらに具体的な情報については、Physicians' Desk Reference、第3版、1981年；及びThe Merck Index、第9版、メルク社、ラウエイ、ニュージャージー（1976）を参照のこと。さらに、一般的には、上に引用したFoley等；及びCutting's Handbooks of Pharmacology、第6版、T. Z. Czaky編、アブレトンセンチュリークロフツ、ニューヨーク、1979年、第50章：551-566を参照のこと。カフェイン、すなわち3, 7-ジヒドロ-1, 3, 7-トリメチル-1H-ブリン-2, 6-ジオンは次の構造を有する。

【0009】

【化1】

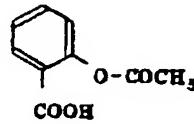


【0010】この物質は、頭痛の治療に静脈投与により単独で使用されており、そしてさらに選択された薬剤と組合させて使用されている。鎮痛薬であるアスピリン、アセタミノフェン及びフェナセチンの1つ又は複数を種々の量のカフェインと組合させて含有する組成物が過去において販売されていた。若干の場合、これらの非麻酔性鎮痛薬 カフェイン組合せ生成物はさらに、麻酔性鎮痛薬であるコデイン、プロポキシフェン又はオキシコドンの1つを含有していた。これらの組合せの例には、エキセドリン[®]、SK-65[®] 化合物、ダルボン[®] 化合物、アナシン[®]、A. P. C. 及びコデインを伴うA. P. C. 、タブロイド[®] 銘柄のごとき商業的に知られている製品が含まれる。これらの混合物の非ステロイド性鎮痛薬成分は次の構造を有する。

【0011】

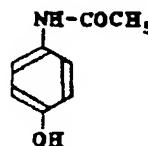
【化2】

アスピリン
(アセチルサリチル酸)



20

アセタミノフェン
(Acetaminophen)



30

フェナセチン



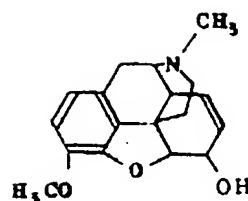
【0012】アスピリン、フェナセチン、アセタミノフェン、カフェイン組成物中に加えられる場合がある3種類の麻酔性鎮痛薬は次の構造を有する。

【0013】

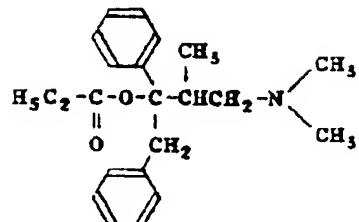
【化3】

40

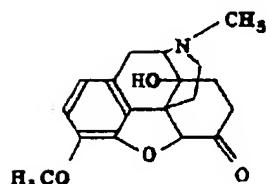
コディン



プロボキシフェン



オキシコドン



【0014】しかしながら、本発明者等が知る限りでは、従来技術は、カフェインを麻醉性鎮痛薬にその鎮痛効果に寄与せしめるために加えることはなんら示唆していない。多くの研究者が、アスピリン・フェナセチン・アセタミノフェン、カフェインの組合せ剤の効能を証明することを探求してきた。カフェイン及び鎮痛薬についての文献の広範囲のレビューが公表されており (Over-The-Counter Drugs : Establishment of a Monograph for OTC Internal Analgesic, Antipyretic and Antirheumatic Products, フェデラルレジスター, 1977, 42, (131) : 35482-35485)、そして若干の同様の他の論文が存在する。カフェイン鎮痛薬についてのほとんどの動物研究がラットにおいて行われてきた。Williams (Toxicology and Applied Pharmacology, 1959, 1: 447-453) は実験痛を使用し、そしてカフェインはラットに対して単独で鎮痛効果を及ぼし、そしてアスピリンと組合せた場合効果は相加的であり相乘的ではないことを見出した。Vinegar 等 (Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1976, 151: 556-560) は10年後に、ラットにおいて、カフェインはアスピリンの急性抗炎症及び鎮痛活性を相乗的に増強することを見出した。

【0015】Siegers (Pharmacology

Vol. 1973, 10: 19-27) は、アセタミノフェンと一緒に投与されたカフェインの経口投与量 (10, 50及び100mg/kg) の効果を研究し、そしてカフェインがアセタミノフェンの吸収を阻害し、その血清濃度を低下せしめることを見出した。彼は、胃筋肉に対するカフェインの弛緩作用の結果胃が空になるのが遅延することが、カフェインの存在下で経口投与された薬物の吸収が低下する原因である可能性を示唆した。

【0016】この知見にもかかわらず、アセタミノフェンの鎮痛作用はカフェインによって低下しなかった。Williams 及び Vinegar と同様に、彼の共同研究者である Siegers は、カフェインはそれ自体鎮痛作用を有することを見出した。カフェインの試験した最低投与量、すなわち鎮痛作用が生じない投与量においてのみ、アセタミノフェンにより誘発される鎮痛作用が低下した。さらに最近の報告において、Siegers 等 (Arch. Int. Pharmacodyn., 1981, 251: 237-254) は、ラットにおけるカフェインの非炎症鎮痛効果を証明した。

【0017】彼はさらに、カフェイン、アスピリン及びアセタミノフェンの組合せ、並びにカフェイン、アスピリン及びフェナセチンの組合せが、低投与量においては、加算に基いて予想されるのと少なくとも同程度に高い抗炎症鎮痛効果を発揮し、他方高投与量においては、結果が相乗的であることを示唆した。

【0018】Giertz 及び Jurna (Natur

7
wissenschaften, 1957, 44, 4451, 並びに Fuchs 及び Giertz (Arzneimittelforsch, 1960, 10: 526-530) (彼らは、炎症を有しないマウスでの測定においてカフェインが鎮痛作用を誘導することを観察した) の研究を引用しながら、Seegers は、「カフェインの鎮痛活性は少なくとも 2 つの要素からなり、1 方はその抗炎症活性から独立であり、他方は抗炎症活性に依存性であると仮定しても間違いないまい。」と断言した。

【0019】ヒトについての最初の同様の研究は、Wallenstein (Royal College of Surgeons, ロンドン, 1975 年の Proceedings of the aspirin symposium) により報告された。210mg のアスピリン、150mg のアセタミノフェン及び 30mg のカフェインを含有する組合せの錠剤 2 個が、カフェインを含まない組合せよりも明確且つ有意に高い鎮痛作用を發揮した。組合せの 1 錠剤投与量は個々の成分のいずれよりも高い平均スコアを示したが、カフェインを含まない組合せ以上ではなかった。Wallenstein は、「投与量が重要な因子であり、そしてカフェインは 60mg よりかなり少ない投与量においては無効であろう」と仮定した。Booy (Nederlands Tijdschrift Voor Tandheelkunde, 1972, 79: 69-75) は拔歯後 2 日間における痛みの軽減を研究した。

【0020】第 1 日目に「非常に痛い」と訴えた患者において、1000mg のアセタミノフェンのみよりも 1000mg のアセタミノフェン + 100mg のカフェインがより大幅な痛みの軽減をもたらした。第 2 日目にはこの差は認められなかった。但し、両日ともすべての治療は偽薬に優っていた。Lin 等 (Clin. Pharmacol. Ther., 1967, 8: 521-542) は、対象にプラティキニンにより実験痛を誘発した研究を報告し、経口投与されたアスピリン 520mg とアセタミノフェン 260mg との組合せは偽薬と区別できなかったが、より少量の同じ組合せすなわちアスピリン 325mg とアセタミノフェン 162.5mg + カフェイン 32.5mg は、この薬剤を投与した後 15, 60, 75, 105, 及び 120 分において偽薬と有意に異っていることを観察した。

【0021】216 人の患者の二重盲検試験において、Wojcicki 等 (Archivum Immunologiae et Therapeae Experimentalis, 1977, 25 (2): 175-179) は、1000mg のアセタミノフェン + 100mg のカフェインと、同量のアセタミノフェンとを比較した。試験中の患者の第 1 群は深刻且つ頻発する自発性頭痛を有し、そして第 2 群は穏和な術後外科的痛みを有し

ていた。発表者は、痛みの軽減はアセタミノフェンのみ又はアスピリンのみの場合よりもカフェインの組合せの場合にはるかに大であると結論した。

【0022】Jain 等 (Clin. Pharmacol. Ther., 1978, 24: 69-75) は、まず、中程度のないし激しい子宮けいれん及び又は会陰側切開痛を有する分娩後患者 70 人、次に激しい痛みのみを有する第 2 群の患者 70 人について研究した。800mg のアスピリン + 64mg のカフェインと、650mg の

10 アスピリンのみを比較し、これらの発表者は、激しい会陰側切開痛を有する患者においては組合せがより効果的な鎮痛薬であると結論した。

【0023】頭痛の治療におけるカフェインの使用は長い歴史を有する。FDA 諮問委員団は、そのカフェインについてのレビュー [フェデラルレジスター, 1977, 42 (131): 35482-35485] において、小血管に対するカフェインの公知の生化学的効果は、脳血管が関与する頭痛の治療におけるカフェインの効果についてもっともらしい説明を与えると主張した。

20 最近、Sechzer (Curr. Therapy Research, 1979, 26 (4)) は、カフェイン安息香酸ナトリウムの静脈内投与が、硬膜穿刺又は脊髄麻酔により生ずる頭痛を経験している患者において軽減をもたらすことを見出した。この発表者は、脳血液流及び脳血管緊張力に対するカフェインの作用機構についての文献を引用しながら、諮問委員団に反対する見地から、得られた鎮痛軽減は頭蓋内血管成分がこのような頭痛の第 1 の因子であることを意味すると主張した。

【0024】カフェインを投与した後の気分の変化及び全体的「幸福感」が文献中に広く報告されている。今世紀の始めに Hollingsworth (Arch. Psychol., 1912, 22: 1) は、65~130mg のカフェインによって生ずる有利な運動性及び精神的効果、並びに 390mg のカフェインによって生ずる振せん、貧弱な運動性及び不眠について報告した。過去 70 年にわたる多くの研究がこれらの知見を確認した。

【0025】キサンチンについての総説論文 [Ritchie J. M., 「Central nervous system stimulants. 2. The xanthines」; Goodman, L. S. 及び Gilman A. 編, The Pharmacological basis of therapeutics, 第 4 版, ニューヨーク: マクミラン社, 1970; Stephenson P. E., 「Physiologic and psychotropic effects of caffeine on man」, J. Amer. Diet. Assoc., 1977, 71 (3): 240-247] は、50~200mg のカフェインの投与により機敏さが増し、眼気が減少そして疲労が少なくなると報告している: 200~500mg の投与量により頭痛、振せん、神経過敏、及び感覚性が生ずるであろう。

【0026】関連ある文献 (その最も有意義な点は上に要約した) を広く概観した後、FDA 諮問委員団は 1977 年に、カフェインは鎮痛薬として使用した場合

安全であるが、カフェインが鎮痛薬の作用になんらかの寄与することを証明するにはデーターが十分でないと結論した(フェデラルレジスター、1977、42(131):35482-35485)。委員団は次のように述べた。

【0027】不幸にも、提出された情報及びデータは、カフェインが組合せにおいて鎮痛薬、下熱薬及び、又は抗リウマチ成分として有効であることを結論的に証明することを達成していない。本委員団は、この成分が、臨床的状況においてこれらの薬理学的效果に寄与することを示す証拠がほとんど無いことを見出す。これが、この問題に対する現在までの公的立場である。従って、すでに得られている鎮痛 カフェイン組合せ生成物の多くはもはや市場にない。

【0028】選択された非麻酔性鎮痛薬 カフェインの組合せに選択された麻酔性鎮痛薬をさらに含有する(3成分の組合せはすでに前記した)わずかの従来技術の例に加えて、さらに、選択された非麻酔性鎮痛薬と選択された麻酔性鎮痛薬の2成分組合せの例が存在する。この型の公知の組合せには、ダルポン®とA. S. A®(プロポキシフェン・ヒドロクロリド及びアスピリン)、ダルポン-N®とA. S. A®(プロポキシフェン・ナブシレート及びアスピリン)、アスピリンとコデイン、タルウイン®化合物(パンタゾシン、ヒドロクロリド、オキシコドン及びアスピリン)、パーコダン®(オキシコドン・ヒドロクロリド、テレフタレート及びアスピリン)、並びにナルブフィンとアセタミノフェンが含まれ、最後に挙げた組合せは米国特許第4237140号に開示されている。

【0029】相加的な鎮痛効果を得るために薬剤の組合せを使用する一般的の原理は当業者に知られている。例えば、Foley等、The Management of Cancer Pain Volume II-The Rational Use of Analgesics in the Management of Cancer Pain、ホフマン-ラロッシュ社、1981.はこのような組合せを示唆し、そして具体的に、標準的麻酔剤投与量に規則的に加えられた650mgのアスピリン又はアセタミノフェンが、麻酔剤のさらに高い投与量を必要としないで鎮痛効果をしばしば増強するであろうことを指摘している。

【0030】このような相加的効果は、Houde等、Clin. Pharm. Ther. (2):163-174(1960)により、経口投与されたアスピリンと共に筋肉内投与されたモルフィン・サルフェートについて、すでに早くから報告されている。しかしながら、本発明者が知る限りにおいては、従来技術は麻酔性鎮痛薬とカフェインとの2成分組成物はなんら示唆しておらず、さらにカフェインと任意の麻酔性鎮痛薬との同時投与により誘導される鎮痛反応における改善をなんら示唆

していない。

【0031】発明の要約

驚くべきことに、本発明者等はここに、化学構造においてアスピリン、フェナセチン及びアセタミノフェンと実質上異り、そしてこれらと有意に異なる生物学的性質を有する、選択された麻酔性鎮痛薬 非ステロイド性抗炎症剤をカフェインと共に有利に製剤化して新規な医薬組成物にすることができる、そして動物、特にヒトに投与することにより、鎮痛剤のみ又は抗炎症剤のみを投与する場合に比べてより強力な鎮痛又は抗炎症反応を惹起せしめることができるのみならず、このような反応をより急速に惹起せしめることを見出す。

【0032】本発明者等はさらに、非常に驚くべきことに、経口的に有効な麻酔性鎮痛薬(例えば、鎮痛薬として経口的に有効な麻酔性作動薬及び麻酔性作動-拮抗薬)を同様に、カフェインと共に有利に製剤化して新規な薬組成物にできることにより、動物、特にヒトに投与することにより、麻酔剤のみを投与する場合に比べてより強力な鎮痛反応を惹起せしめることができるのみならず、このような反応をより急速に惹起せしめることができることを見出す。本発明者等はさらに、経口的に有効な麻酔性鎮痛薬を非麻酔性鎮痛薬及びカフェインと有利に組合わせることにより、動物、特にヒトに投与して改良された鎮痛反応を惹起することができる新規な医薬組成物を形成できることを見出す。

【0033】従って、1つの観点においてこの発明は、鎮痛又は抗炎症反応を惹起するに使用する新規な薬組成物を提供し、この組成物は、鎮痛又は抗炎症のために有効な量の選択された非麻酔性鎮痛薬(下に定義する非ステロイド性抗炎症剤、及び鎮痛もしくは抗炎症反応の開始を早め又は鎮痛もしくは抗炎症反応を増強するのに十分な量のカフェインを含んで成る)。

【0034】他の観点において、この発明は鎮痛反応の惹起において使用するための新規な医薬組成物を提供し、この組成物は鎮痛のために有効な量の経口的に鎮痛活性を有する麻酔性作動薬又は作動-拮抗薬、及び鎮痛反応の開始を早めるため又は鎮痛反応を増強するために十分な量のカフェインを含んで成る。他の観点において、この発明は鎮痛作用の惹起において使用するための新規な医薬組成物を提供し、この組成物は鎮痛のために有効な量の経口的に鎮痛活性を有する麻酔性作動薬又は作動-拮抗薬、鎮痛作用を増強するのに十分な量の後記の選択された非麻酔性鎮痛薬、及び鎮痛作用を増強するため又はその開始を早めるために十分な量のカフェインを含んで成る。典型的には、この発明の組成物の活性成分は、この成分のための非毒性の医薬として許容される不活性担体と組合わされる。他の観点において、この発明は哺乳動物において鎮痛又は抗炎症反応の開始を早める方法、及び増強された鎮痛又は抗炎症反応を惹起せしめる方法を提供する。

【0035】発明の詳細な記載

この発明の組成物及び方法において使用するための非麻酔性鎮痛薬 非ステロイド性抗炎症剤は、次の範囲から選択することができる。

- (1) プロピオン酸誘導体：
- (2) 酢酸誘導体：
- (3) フェナミン酸誘導体：
- (4) ピフェニルカルボン酸誘導体：及び、
- (5) オキシカム。

【0036】これらの化合物の幾つかは現在のところ主として抗炎症剤として使用され、他の化合物は主として鎮痛薬として使用されるが、事実、考慮されるすべての化合物が鎮痛活性及び抗炎症活性の両方を有し、そしてこの発明の組成物及び方法において、いずれの目的のためにも適切な投与レベルにおいて使用することができる。群(1)～(4)の化合物は典型的にカルボン酸官能基を有するが、これらの酸は時にはその医薬として許容される塩、例えばナトリウム塩の形で投与される。

【0037】この発明のために使用するプロピオン酸誘導体には、イブプロフェン(ibuprofen)、ナプロキセン(naproxen)、ベノキサプロフェン(benoxaprofen)、フルルビプロフェン(flurbiprofen)、フェノプロフェン(f

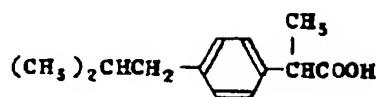
enoprofen)、フェンブフェン(fenbufen)、ケトプロフェン(ketoprofen)、インドプロフェン(indoprofen)、ビルプロフェン(pirlprofen)、カルプロフェン(carprofen)、オキサプロジン(oxaprozini)、プラノプロフェン(pranoprofen)、【0038】ミロプロフェン(miroprofen)、チオキサプロフェン(tiloxaprofen)、スプロフェン(spurofen)、アルミノプロフェン(alminoprofen)、チアプロフェン酸(tiaprofenic acid)、フルプロフェン(fluprofen)、及びブクロキシン酸(bucloxic acid)が含まれるがこれらに限定されない。同様の鎮痛性及び抗炎症性を有する構造的に関連あるプロピオン酸誘導体もまたこの群に含まれることが意図される。プロピオン酸群の現在好ましい構成員にはイブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、及びフェンブフェンが含まれる。代表的な群構成員の構造を次に示す。

【0039】

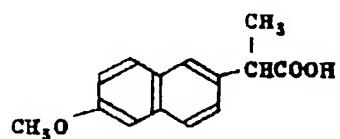
【化4】

アロピオノ酸導体

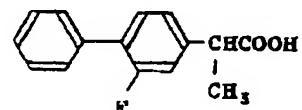
イソプロロフェン



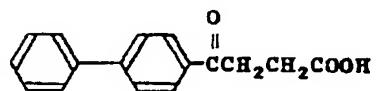
ナプロキセン



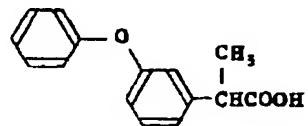
フルルビプロフェン



フェンプロフェン

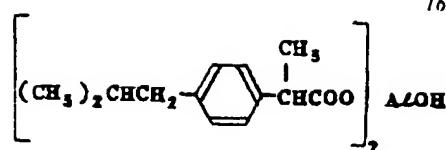


フェノプロフェン

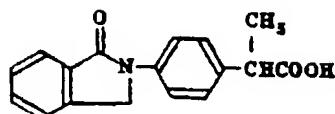


【0040】

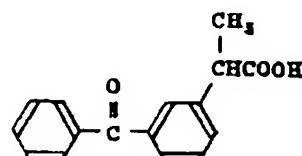
30 【化5】

イプロフェン
アルミニウム

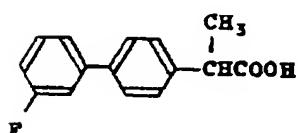
インドプロフェン



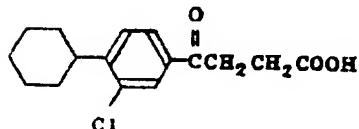
ケトプロフェン



フルプロフェン



プロキシン酸



【0041】すなわち、この明細書において定義する「プロピオン酸誘導体」は、典型的には直接に又はカルボニル官能基を介して環系、好ましくは芳香族環系に結合している遊離の $-\text{CH}(\text{CH}_3) \text{COOH}$ 又は $-\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{COOH}$ 基（これらは場合によっては医薬として許容される塩の形、例えば $-\text{CH}(\text{CH}_3) \text{COO}^- \text{Na}^+$ 又は $-\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{COO}^- \text{Na}^+$ であってよい）を有する非麻酔性鎮痛薬・非ステロイド性抗炎症剤である。

【0042】この発明に使用するための酢酸誘導体には、インドメサシン（indometacin）、スリンダック（sulindac）、トルメチン（tolmetin）、ゾメピラック（zomepirac）、ジクロフェナック（diclofenac）、フェンクロフェナック（fenclofenac）、アルコフェ

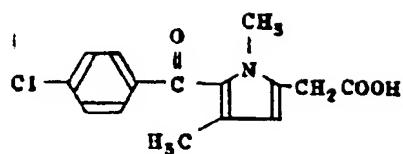
ナック（alcofenac）、イブフェナック（ibufenac）、イソキセパック（isoxepac）、プロフェナック（furofenac）、チオピナック（tiopinac）、ジドメタシン（zidometacin）、アセメタシン（acemetacin）、フェンチアザック（fentiazac）、クリダナック（cildanac）及びオキシビナック（oxipinac）が含まれるが、これらに限定されない。同様の鎮痛及び抗炎症性を有する構造的に関連ある酢酸誘導体もまたこの群に含まれることが意図される。酢酸群の現在好ましい構成員にはトルメチナトリウム、ゾメピラックナトリウム、スリンダック、及びインドメサシンが含まれる。代表的な群構成員の構造を次に示す。

【0043】

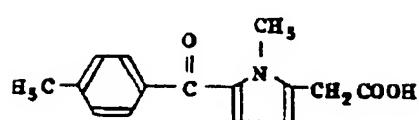
【化6】

誘導體

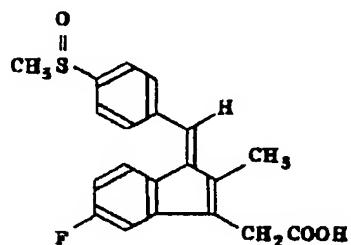
ノメピラック



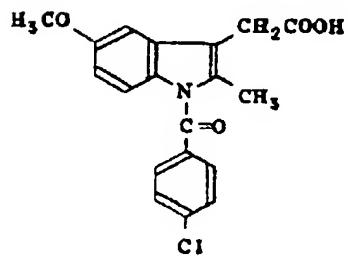
トルメナン



スリングダック



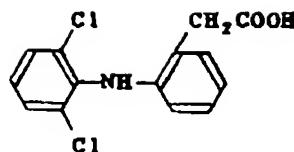
インドメサシン



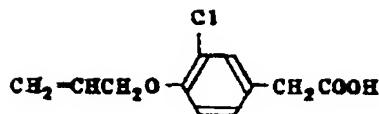
【0044】

【化7】

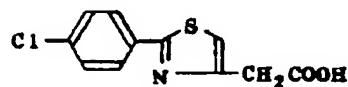
メクロフェナック



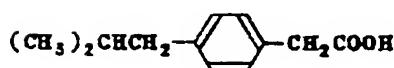
アルメクロフェナック



フェンクロジン酸



イソフェナック



【0045】すなわち、この明細に定義する「酢酸誘導体」は、典型的には直接に環系、好ましくは芳香族又は複素芳香族環系に結合した遊離の—CH₂COOH基（これは、場合によっては医薬として許容される塩の形、例えば—CH₂COO⁻Na⁺であってもよい）を有する非麻酔性鎮痛薬、非ステロイド性抗炎症剤である。

【0046】この発明に使用するためのフェナミン酸誘導体には、メフェナミン酸 (mefenamic acid)、メクロフェナミン酸 (meclofenamic acid)、フルフェナミン酸 (fulufenamic acid)

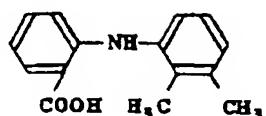
acid)、ニフルミン酸 (niflumic acid)、及びトルフェナミン酸 (tolfenamic acid) が含まれるが、これらに限定されない、同様の鎮痛及び抗炎症性を有する構造的に関連あるフェナミン酸誘導体もまたこの群に含まれる。フェナミン酸群の現在好ましい構成員には、メフェナミン酸、及びメクロフェナミン酸ナトリウム（メクロフェナミン酸のナトリウム塩）が含まれる。代表的な群構成員の構造式を次に示す。

【0047】

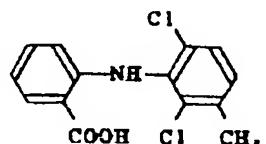
【化8】

フェナミン酸誘導体

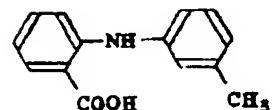
メフェナミン酸



メクロフェナミン酸



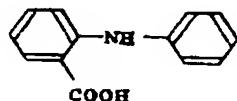
フルフェナミン酸



すなわち、この明細書に定義する「フェナミン酸誘導体」は、種々の置換基を有することができ、そして遊離-COOH基が医薬として許容される塩の形、例えば-COO⁻Na⁺であってもよい次の基本構造、

【0048】

【化9】



を含有する非麻酔性鎮痛薬、非ステロイド性抗炎症剤で*30

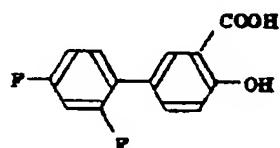
*ある、この発明に使用するビフェニルカルボン酸誘導体には、ジフルニサール (d i f l u n i s a l)、及びフルフェニサール (f l u f e n i s a l) が含まれるがこれらに限定されない。同様の鎮痛及び抗炎症性を有し構造的に関連あるビフェニルカルボン酸誘導体もまたこの群に含まれることが意図される。この群の好ましい構成員はジフルニサール、及びフルフェニサールであり、これらの構造式を次に示す。

【0049】

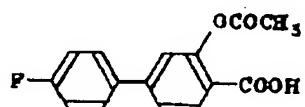
【化10】

ビフェニルカルボン酸誘導体

ジフルニサール



フルフェニサール

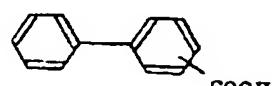


すなわち、この明細書において定義する「ビフェニルカルボン酸誘導体」は、種々の置換基を有することができ、そして遊離-COOH基が医薬として許容される塩の形、例えば-COO⁻Na⁺であってもよい次の基本構造、

【0050】

*30 を含有する非麻酔性鎮痛薬、非ステロイド性抗炎症剤で

【化11】



23

ある。この発明に使用するオキシカムには、ピロキシカム (piroxicam)、スドキシカム (sudoxicam)、イソキシカム (isoxicam) 及び CP-14304 が含まれるが、これらに限定されない。

同様の鎮痛及び抗炎症性を有し構造的に関連あるオキシ*

オキシカム

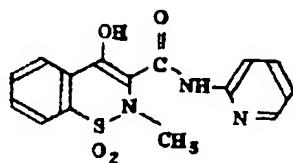
24

*カムもまたこの群に含まれることが意図される。この群の現在好ましい構成員はピロキシカムである。代表的構成員を次に示す。

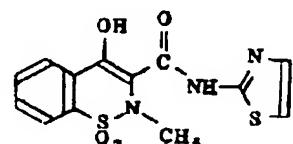
【0051】

【化12】

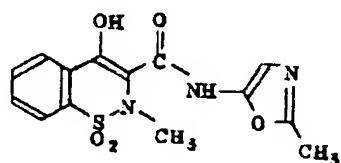
ピロキシカム



スドキシカム

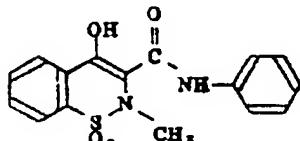


イソキシカム



CP-14304

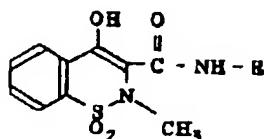
〔4-ヒドロキシ-1,2-ベンゾアジン-1,1-ジオキシド-4-(N-フェニル)-カルボキサミド〕



すなわち、この明細書において定義する「オキシカム」は R がアリール又はヘテロアリール環系である次の一般式、

【0052】

【化13】



を有する非麻酔性鎮痛薬 非ステロイド性抗炎症剤である。

【0053】さらに有利にこの発明に従えば、治療を必要とする哺乳動物において開始が早められそして増強された鎮痛及び抗炎症反応を惹起せしめる有利な方法が提供され、この方法は、前記の生物に鎮痛及び抗炎症のために有効な単位投与量の医薬組成物を投与することを含んでなり、この医薬組成物は活性薬剤成分及び活性薬剤を強化する助剤を含んで成り、この活性薬剤は、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、インドプロフェン、ジフルニサール又はそれらの医薬として許容される塩を含んでなり、そして前記の助剤は、活性薬剤の鎮痛及び抗炎症の開始を早め、そして活性を増強する量のカフェインから本質上成る。

【0054】さらにこれとともに、治療を必要とする哺乳動物において開始が早められそして増強された鎮痛及び抗炎症反応を惹起せしめる有利な方法が提供され、この方法は、前記の生物に鎮痛及び抗炎症のために有効な単位投与量の医薬組成物を投与することを含んでなり、この医薬組成物は活性薬剤成分及び活性薬剤を強化する助剤を含んで成り、この活性薬剤は、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、インドプロフェン、ジフルニサール、又はこれらの医薬として許容される塩

40

活性薬剤の鎮痛及び抗炎症の開始を早め、そして活性を

増強する量のカフェインから本質上成る。

【0054】さらにこれとともに、治療を必要とする哺乳動物において開始が早められそして増強された鎮痛及び抗炎症反応を惹起せしめる有利な方法が提供され、この方法は、前記の生物に鎮痛及び抗炎症のために有効な単位投与量の医薬組成物を投与することを含んでなり、この医薬組成物は活性薬剤成分及び活性薬剤を強化する助剤を含んで成り、この活性薬剤は、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、インドプロフェン、ジフルニサール、又はこれらの医薬として許容される塩

50

活性薬剤の鎮痛及び抗炎症の開始を早め、そして活性を

増強する量のカフェインから本質上成る。

13-

を含んで成り、そしてこの助剤は活性剤の鎮痛及び抗炎症作用の開始を早めそして増強する量のカフェインから実質上成る。

【0055】この発明に使用するための麻醉性鎮痛薬は経口的に活性な麻醉性作動薬及び麻醉性作動-拮抗薬

(すなわち鎮痛性を有する拮抗薬)である。この発明に使用するための適切な麻醉性作動薬には、モルフィン群、メペリジン群及びメサドン群の経口的に鎮痛活性を有する構成員、特にコデイン (codeine)、オキシコドン (oxycodone)、ヒドロモルホン (hydromorphone)、レボルファノール (levorphanol)、メペリジン (meperidine)、プロポキシフェン (propoxyphene)、及びメサドン (methadone) が含まれる。

【0056】この発明に使用するための適切な作動-拮抗薬にはモルフィン型の経口的に鎮痛活性を有する拮抗薬、特にプロピラム (propiram)、及びブブレノルフィン (buprenorphine)、並びにナ

ロルフィン型の経口的に鎮痛活性を有する拮抗薬、特に

ベンタゾシン (pentazocine)、ナルブフィン (nalbuphine)、及びブトルファノール (butorphanol) が含まれる。他の適当な作動-拮抗薬はメプタジノール (meptazine) である。

【0057】多くの場合、この発明に使用するための麻醉性鎮痛薬は、その医薬として許容される適当な酸付加塩の形で、例えばコデインサルフェート、コデインホスフェート、オキシコドンヒドロクロリド、オキシコドンテレフタレート、ヒドロモルホンヒドロクロリド、レボルファノールタルタレート、メペリジンヒドロクロリド、プロポキシフェンヒドロクロリド、プロポキシフェンナブシレート、メサドンヒドロクロリド、プロピラムスマレート、ブブレノルフィンヒドロクロリド、ナルブフィンヒドロクロリド、及びメプタジノールヒドロクロリドとして投与される。代表的な遊離塩基の構造式を次に示す。

【0058】

【化14】

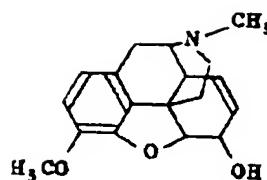
(15)

27

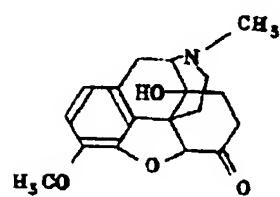
コアイン

特開平7-165583

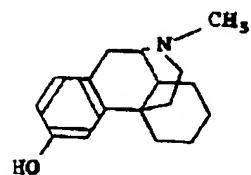
28



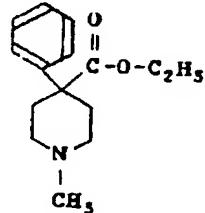
オキシコドン



レガルファンール



メペリジン

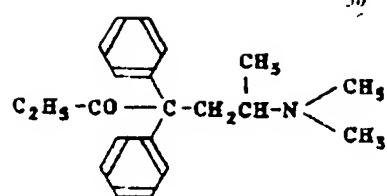


【0059】

【化15】

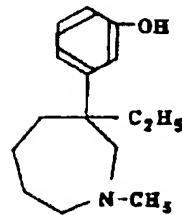
29

メサドン

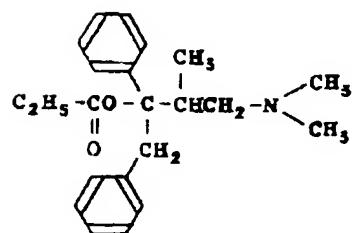


30

メタタジノール



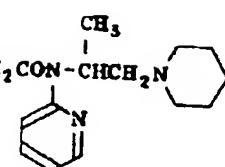
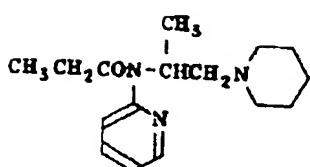
プロポキシフェン



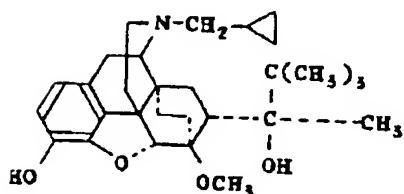
【0060】

【化16】

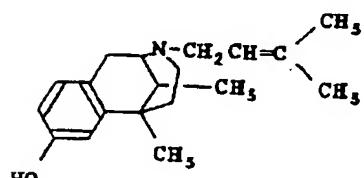
プロピラム



アドレノルフィン

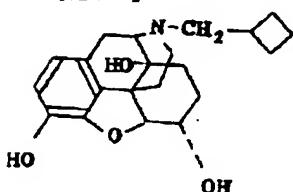


ベンタゾシン

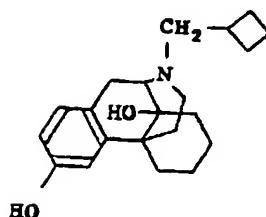


【0061】

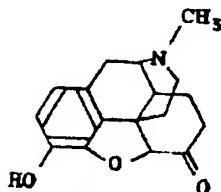
ナルファイン



オトルファノール



ヒドロモルホン



【0062】この明細書において使用する「カフェイン」なる語は、無水粉末としてのカフェインのみならず、カフェインの任意の塩もしくは誘導体、又はこれら

の任意の混合物であって非毒で医薬として許容され、そしてこの明細書に記載するようにして用いられた場合に鎮痛又は抗炎症反応を早めそして増強することができ

33

るものも含むことを意図する。例えば、カフェイン塩、この発明の組成物中に使用することができる事が確かな誘導体及び混合物については、The Merck Index、第9版、メルク社、ラーウェイ、ニュージャージー(1976)207-208頁を参照のこと。それにもかかわらず、無水粉末塩基としてのカフェインが以下のところ好ましく、カフェインの特定の量は無水塩基のmgとして示す。

【0063】この明細書において、「選択されたNSAID」なる語は、前に記載した5つの構造的範疇の1つに属する任意の非麻酔性鎮痛薬 非ステロイド性抗炎症化合物を意味することを意図する。同様に、この明細書において使用する「選択された麻酔性鎮痛薬」なる語は、任意の経口的に鎮痛薬として活性な麻酔性鎮痛薬を意味することを意図し、これは経口的に活性な麻酔性作用薬又は経口的鎮痛活性を有する麻酔性拮抗薬である。「選択されたNSAID」及び「選択された麻酔性鎮痛薬」なる語は以上の検討において、単純化のために用いる。

【0064】選択されたNSAIDが、この発明に従つてカフェインと組合された場合、次のような予想外の結果が得られる。

- (1) 哺乳動物に対する選択されたNSAIDの鎮痛又は抗炎症効果がより急速に生ずる。
- (2) 同じ鎮痛又は抗炎症効果のために必要とされる選択されたNSAIDの量がより少ない。
- (3) すべての投与量において、より大きな鎮痛又は抗炎症反応達成される。

【0065】痛みを有する患者にとって、治療投与から効果的な軽減が生ずるまでの時間は明らかに非常に重要である。カフェインが鎮痛の開始時間を短縮する(すなわち、開始を実質上早める)と言う本発明者等の発見は、従つて非常に重要であり、さらにこのことは全く予想外のことである。同様に、炎症、例えばリュウマチ様関節炎又は骨関節炎を有する患者において、この発明によりもたらされる開始時間の実質的な短縮は非常に重要である。痛みのより早い軽減をもたらすのみならず炎症性疾患の他の観点、例えば拘強直の急速な軽減をもたらすからである。

【0066】さらに、鎮痛を増強し又は抗炎症反応を増強するカフェインの能力、すなわち所定の鎮痛又は抗炎症反応を惹起させるために必要な選択されたNSAIDの量を実質上低下せしめる能力も又予想外のことであり、そしてこの発明の非常に重要な観点である。この予想外の且つ重要な見知は、ヒトにおける鎮痛又は抗炎症剤として現在示唆されている投与量よりも実質的に少ない量において選択されたNSAIDを使用することを可能にする。より低い投与量を用いることにより、こんどは不所望の副作用の頻度及び 又は激しさが低下するはずである。さらに、所定の投与レベルにおいてより大き

34

な鎮痛又は抗炎症反応を達成することができる。

【0067】さらに詳しくは、選択されたNSAIDのみを使用するのではなくむしろこの発明の組成物を使用する場合には、鎮痛反応又は抗炎症反応のための開始時間は、平均約1~4~約1~3短縮される。さらに、選択されたNSAIDのみの使用により得られる効果と同等の鎮痛又は抗炎症効果を達成するために、選択されたNSAIDをカフェインと組合させて約1~5~1~3少ない量で使用することができる。言い換れば、同じ効果を達成するために、カフェインの添加は選択されたNSAIDの量を通常の量の約2~3~4~5に減少せしめる。しかしながら、この率は、患者の個々の反応、活性成分の選択された投与レベル等に依存して変化するであろう。

【0068】この発明の組成物において使用するための非麻酔性鎮痛薬 非ステロイド性抗炎症剤の正確な量は、例えば選択された特定の薬剤、薬剤を投与するための条件、哺乳動物の大きさ及び種類に依存して変化するであろう。一般的に言って、選択されたNSAIDは、20 鎮痛薬として又は抗炎症薬として有効であるとして知られている任意の量において、さらには通常の量より1~5~1~3少ない量において使用することができる。

【0069】ヒトについては、この発明の単位投与量組成物に使用するための現在好ましいNSAIDの典型的な有効鎮痛量は、ジフルニサール約125~500mg、ゾメピラックナトリウム約25~100mg、イブプロフェン約50~400mg、ナプロキセン約125~500mg、フルルビプロフェン約25~50mg、フェノプロフェン約50~200mg、ピロキシカム約10~20mg、30 メフェナミン酸約125~250mg、フェンブロフェン約100~400mg、又はケトプロフェン約25~50mgであるが、所望によりさらに多量に使用することができる。

【0070】鎮痛組成物中のカフェインの量は、開始時間を短縮しそして 又は鎮痛作用を増強するのに十分な量であろう。ヒトについては、単位投与量組成物は、典型的には約60~約200mg(好ましくは約65~約150mg)のカフェインを含有するであろう。一般に、カフェインのこの投与量は、開始時間を短縮しそして鎮痛を増強するのに十分である。しかしながら、ある種のNSAIDは特に長時間作用し、そして通常の4~6時間ごとよりも低い頻度で投与する必要があり、例えばジフルニサール及びナプロキセンは典型的には1日2回のみ投与されそしてピロキシカムは1日1回のみ投与される。

【0071】このような長時間作用する薬剤を使用する場合、組成物中に持続放出形の追加の鎮痛増強量のカフェインを含有せしめることが望ましい。従つて組成物は、すぐに放出されて鎮痛の開始を早めそして増強する50 ためのカフェイン約60~約200mg(好ましくは約6

5～約150mg)、及び持続された放出により鎮痛の増強を維持するための1(又は複数)追加量60～200mg(好ましくは65～150mg)のカフェインを典型的に含有するであろう。ヒトにおける1日当りの鎮痛投与量は選択されたNSAIDにより異り、そしてもちろん、前記の単位投与量に含まれる量のように低いであろう。

【0072】緩和ないし中程度の痛みの治療において使用するための日用量は好ましくはジフルニサール1500mg、又はゾメビラックナトリウム600mg、又はイブプロフェン2400mg、又はナプロキセン1000mg、又はフルルビプロフェン150mg、又はフェノプロフェン2400mg、又はピロキシカム20mg、又はメフェマニン酸1000mg、又はフェンブフェン2400mg、又はケトプロフェン300mg、及びカフェイン1000mgを越えないことが好ましい。但し、患者が耐える場合にはさらに多くの量を使用することができる。

【0073】ヒトについては、この発明の単位投与組成物において使用するための現在好ましいNSAIDの典型的な有効抗炎症量は、ピロキシカム約10～20mg、ジフルニサール約250～500mg、インドメサシン約25～50mg、スリンダック約150～200mg、トルメチナトリウム約200～400mg、メクロフェナミン酸ナトリウム約50mg、イブプロフェン約65～600mg、ナプロキセン約250～500mg、フェンブフェン約800～1200mg、ケトプロフェン約50～100mg、又はフェノプロフェン約200～600mgであるが、所望によりさらに大量を用いることができる。

【0074】抗炎症組成物中のカフェインの量は、開始時間を短縮し、そして、又は抗炎症反応を増強するのに十分な量である。ヒトについては、単位投与抗炎症組成物は、典型的には約60～200mg(好ましくは約65～150mg)のカフェインを含有し、この投与レベルは一般に、開始時間を短縮し且つ抗炎症反応を増強するのに十分である。

【0075】この場合も、長時間作用するNSAID、すなわち炎症の治療において1日に3～4回より少ない頻度で投与するもの(例えば、ピロキシカム、ジフルニサール、スリンダック、トルメチナトリウム、及びナプロキセン)は、投与単位中により大量のカフェインと共に製剤化し、カフェインの一部分を持続放出形にすることができる。このような組成物は、典型的にはすぐに放出されて開始を早めそして抗炎症反応を増強するためのカフェイン約60～200mg(好ましくは約65～150mg)、及び持続された放出により抗炎症反応の増強を継続するための1又は複数の追加の60～200mg(好ましくは65～150mg)のカフェインを含有するであろう。

【0076】ヒトにおける1日当り抗炎症投与量は選択されたNSAIDにより異り、例えば炎症状態、例えば

リウマチ様関節炎、骨関節炎及び変性関節疾患の治療において使用するための日用量は一般に、ピロキシカム約10～20mg、ジフルニサール約250～1500mg、インドメサシン約75～200mg、スリンダック約200～600mg、トルメチナトリウム約600～2000mg、メクロフェナミン酸ナトリウム約200～400mg、イブプロフェン約1600～3000mg、ナプロキセン約250～1000mg、フェンブフェン約3200～4800mg、ケトプロフェン約150～400mg、又はフェノプロフェン約1600～2400mg、及びカフェイン約1000mgである。但し、患者が耐える場合にはさらに大量を用いることができる。

【0077】選択された麻醉性鎮痛薬を、この発明に従ってカフェインと組合わせる場合、次のような予想外の結果が生ずる。

(1) 選択された麻醉性鎮痛薬の鎮痛効果がさらに急速に生ずる。

(2) 同じ鎮痛効果のために必要とされる選択された鎮痛薬の量が少ない。

(3) すべての投与量を通じて、より大きな鎮痛効果が達成される。

【0078】痛みを有する患者、そして特に激しい痛みを有する患者にとって、治療投与から効果的な軽減の開始までの時間は、明らかに非常に重要である。従って、カフェインが選択された麻醉性鎮痛薬と組合わされた場合に、このカフェインが鎮痛開始時間を実質上短縮する(すなわち開始を早める)という本発明者等の発見は非常に意義あることであり、しかもこのことは全く予想外のことである。

【0079】さらに、鎮痛を増強するカフェインの能力、すなわち所定の鎮痛反応を惹起するのに必要とされる選択された麻醉性鎮痛薬の量を実質上減少せしめる能力もまた予想外のことであり、そしてこの発明の非常に重要な観点である。この予想外の、そして重要な知見は、ヒトにおいて鎮痛剤として現在示唆されている投与量よりも実質的に少ない量における選択された麻醉性鎮痛薬の使用を可能にする。低い投与量を用いることにより、こんどは嗜癖の可能性を含む不所望の副作用の発生頻度及び、又は激しさが低下するはずである。さらに、所定の投与レベルにおいて、より大きな鎮痛反応を達成することができる。

【0080】さらに詳しくは、麻醉性鎮痛薬を単独で使用するのではなくこの発明の選択された麻醉性鎮痛薬カフェイン組成物を使用する場合、鎮痛の開始が平均1

4～1～3早く達成される。また、カフェインと組合わせる場合、麻醉性鎮痛薬のみの使用により得られる効果と同等の鎮痛効果を達成するために約1～5～1～3少ない量の選択された麻醉性鎮痛薬を使用することができる。言い換えれば、カフェインの添加は、同じ効果を達成するための選択された麻醉性鎮痛薬の量を通常の量

の2／3～4／5に減少せしめる。しかしながら、これらの率は患者の個々の反応、活性成分の選択された投与レベル等に依存して異なるであろう。

【0081】この発明の選択された鎮痛薬 カフェイン組成物はまた、カフェインの使用が選択された麻醉性鎮痛薬の鎮静効果を中和し、麻醉性鎮痛薬を単独で投与した場合に比べて患者が活発であり、運動性が良好であり、そして改良された幸福感を有するという利点を有する。この発明の麻醉性鎮痛薬 カフェイン組成物に使用するための選択された麻醉性鎮痛薬の正確な量は、例えば選択された特定の薬剤、哺乳動物の大きさ及び種類、並びに薬剤が投与される条件に依存して異なるであろう。一般的にいって、選択された麻醉性鎮痛薬は経口的有効鎮痛量として知られている任意の量、あるいは通常の量より1／5～1／3少ない量で用いることができる。

【0082】ヒトについて、この発明の単位投与麻醉性鎮痛薬 カフェイン組成物に使用するための現在好ましい鎮痛薬の典型的な有効鎮痛量は、必要に応じて4～6時間ごとに投与する場合、ヒドロモルホンヒドロクロリド約1～5mg、コデインサルフェート又はホスフェート約1.5～6.0mg、オキシコドンヒドロクロリド又はオキシコドンヒドロクロリドとオキシコドンテトラフラタレートとの混合物約2.5～5mg（例えば、オキシコドンヒドロクロリド4.50mg+オキシコドンテトラフラタレート0.38mg、

【0083】又はオキシコドンヒドロクロリド2.25mg+オキシコドンテトラフラタレート0.19mg）、レボルファノールタルタレート約1～3mg、メペリジンヒドロクロリド約5.0mg、プロポキシフェンヒドロクロリド約6.5mg、プロポキシフェンナブシレート約1.00mg、メサドンヒドロクロリド約5～10mg、プロピラムスマレート約2.5～6.0mg、ブレノルフィンヒドロクロリド約8～10mg、ベンタゾシンヒドロクロリド約2.5～5.0mg、ナルブフィンヒドロクロリド約1.0～3.0mg、ブトルファノールタルタレート約4～8mg、又はメブタジノールヒドロクロリド約1.00～5.00mgである。鎮痛組成物中のカフェインの量は鎮痛の開始時間を早めそして 又は増強するのに十分な量である。

【0084】ヒトについては、単位投与鎮痛組成物は典型的には約6.0～約20.0mg（好ましくは約6.5～15.0mg）のカフェインを含有し、カフェインのこの投与レベルは一般に開始時間を早め、且つ鎮痛を増強するのに十分である。ヒトにおける1日当りの鎮痛投与量は選択された麻醉性鎮痛薬により異なり、そしてもちろん、前記の単位投与量に含まれる量のごとく低いであろう。

【0085】中程度ないし激しい痛みの治療に使用するための日用量は好ましくは、ヒドロモルホンヒドロクロリド3.0mg、又はコデインサルフェートもしくはホスフェート3.60mg、又はオキシコドンヒドロクロリド、もしくはヒドロクロリド テレフラタレート混合物6.0mg、

又はレボルファノールタルタレート1.8mg、又はメペリジンヒドロクロリド6.00mg、又はプロポキシフェンヒドロクロリド3.90mg、又はプロポキシフェンナブシレート6.00mg、又はメサドンヒドロクロリド6.0mg、又はプロピラムスマレート3.00mg、又はブレノルフィンヒドロクロリド6.0mg、又はベンタゾシンヒドロクロリド3.00mg、又はナルブフィンヒドロクロリド1.80mg、又はブトルファノールタルタレート4.8mg、又はメブタジノールヒドロクロリド3.000mg、及びカフェイン1.000mgを超えない。

【0086】但し、患者が耐えればさらに大量を用いることができる。この明細書に定義した選択されたNSAID及び選択された麻醉性鎮痛薬が組合わされる場合増強された鎮痛が生じ、所定の投与レベルにおいて、組合わせの鎮痛効果は選択されたNSAID又は選択された麻醉性鎮痛薬単独の場合より大である。従って、鎮痛薬の内の1方の量を減少し、そしてその鎮痛薬単独のさらに高い投与量によるレベルと同じレベルの鎮痛を達成することが可能である。一般に、選択された麻醉性鎮痛薬の副作用は選択されたNSAIDのそれよりも好ましくないと考えられるので、選択された麻醉性鎮痛薬の投与量を低下せしめるのがより好ましいと考えられる。

【0087】選択された麻醉性鎮痛薬の投与量を少なくすることにより、付随する副作用の頻度が低下し、そして激しさが減少し、そして同様に嗜癖の可能性が少なくなる。一般的に言って、選択されたNSAIDの添加により、選択された麻醉性鎮痛薬の量を、同じ効果を達成するための通常の量の2／3～4／5に減少することが可能である。しかしながら、これらの率は選択された特定の薬剤、患者の個々の反応、及び活性成分の選択された薬剤レベルに依存して異なる。さらに、選択された麻醉性鎮痛薬の通常の量を保持し、そして増強された鎮痛反応の利点を得ることができる。

【0088】選択された麻醉性鎮痛薬及び選択されたNSAIDが、さらにこの発明に従ってカフェインと組合わされた場合、この組合わせは、選択された麻醉性鎮痛薬 カフェインの組合わせについて上に詳細に検討したすべての予想外の結果（開始を早める等）及びすべての利点を有する。さらに、選択された麻醉性鎮痛薬、選択されたNSAID カフェインの組合わせは、2種類の異なる種類の鎮痛薬の組合わせにより生ずるであろう鎮痛の増強に寄与する。カフェインの存在が鎮痛薬の鎮静作用を中和するので、得られた組成物は特に、激しい痛みに対して有効な日中経口鎮痛薬として有利であり、注意深くそして活動的でいなければならぬ患者に使用することができる。

【0089】カフェインは、3成分組成物において、選択された麻醉性鎮痛薬の鎮痛効果のみならず選択されたNSAIDの鎮痛効果をも増強し、そしてカフェインはこれらの両薬剤の鎮痛の開始を早めると信じられる。こ

の3成分の組合せは、選択された麻醉性鎮痛薬のみ又は選択されたNSAIDのみによる鎮痛反応のみならず、選択されたNSAID・カフェイン、選択された麻醉性鎮痛薬・カフェイン、及び選択された麻醉性鎮痛薬

選択されたNSAIDの各組合せによる鎮痛反応よりも強い鎮痛反応を想起するようである。

【0090】それにもかかわらず、カフェインを伴う組成物中の選択された麻醉性鎮痛薬及び選択されたNSAIDの量を選択された麻醉性鎮痛薬・選択されたNSAIDの組合せにおいて使用される量よりさらに減少せしめることは一般に推奨されない。むしろ、3成分組成物により、カフェインにより供されるより増強された、且つより急速な鎮痛効果の利点を得ることが意図される。従って、ヒトの治療に使用する場合、単位投与3成分組成物中の選択された麻醉性鎮痛薬の鎮痛有効量は典型的には、この発明の2成分麻醉性鎮痛薬・カフェイン組成物について前記したのと同様である。

【0091】単位投与3成分組成物中の選択されたNSAIDの量は鎮痛を増強するのに十分な量である。ヒトについては、単位投与3成分組成物は典型的には、穏和ないし中程度の痛みを治療するために使用される場合に単独で良く許容される量でありそして選択された麻醉性鎮痛薬と組合せられた場合に鎮痛を増強するのに十分な量の選択されたNSAIDを含有するであろう。このような量は、選択されたNSAID・カフェインの2成分組成物の検討において有効鎮痛量として上記した量と同じである。

【0092】3成分組成物中のカフェインの量は、鎮痛をさらに増強し又はその開始を早めるのに十分な量であり、ヒトにおいては、この量は典型的には約60～約200mg（好ましくは65～150mg）、すなわち開始を早め且つ鎮痛を増強するのに一般に十分な量である。3成分組成物の各鎮痛薬についてのヒトにおける日用鎮痛量は一般に2成分混合物に関して前に開示したこれらの日用鎮痛量を超える、この場合もカフェインの日用量は一般に1000mgを超えないであろう。もちろん、患者が耐える場合にはさらに大量を用いることができる。

【0093】麻醉性鎮痛薬・カフェイン組成物において使用するために前記した現在好ましい麻醉薬は、3成分組成物において使用するためにも同様に好ましい。これらの好ましい麻醉薬が典型的に4～6時間ごとに投与される場合3成分組成物中に使用するため特に好ましいNSAIDは、NSAID・カフェイン組成物中に使用するために前記した、同様に4～6時間有効である好ましいNSAID（ブメビラックナトリウム、ケトプロフェン、イブプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、メフェナミン酸及びこれらに類するもの）の中から選択されるであろう。

【0094】さらに長時間作用する麻醉性鎮痛薬が使用される場合、又は選択された麻醉性鎮痛薬が持続遊離形

に製剤化される場合には、さらに長時間作用するNSAIDの1つが前記の麻醉性鎮痛薬と組合され、そして所望により、追加のカフェインが持続遊離形で含有されることができる。この方法に代えて、3成分すべてを持続放出のために製剤化することができ、この場合には、単位投与量中に非常に多量の各成分を導入することができる。

【0095】この発明の組成物は経口用とするのが好ましいが、これらは又、鎮痛薬を投与するために知られて10いる他の方法により、例えば坐薬として製剤化し、そして投与することもできる。さらに、上記の好ましいヒトの投与量レベルは成人にについてのものであり、小児用組成物は相対的に少ない活性成分を含有することができ

る。

【0096】この発明の組成物は、選択されたNSAID及び、又は選択された麻醉性鎮痛薬成分のために適切な投与経路により、例えば経口的又は直腸的、或は動物に便利に投与される。好ましくは、この組成物は任意の適当な非毒性の医薬として許容される不活性担体材料と共に製剤化される。このような担体材料は医薬製造分野における当業者によく知られている。当業者でないものために、「REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES」と題するテキスト（第14版）1970に言及する。

【0097】典型的な経口投与用製剤、例えば錠剤又はカプセル剤において、有効鎮痛もしくは抗炎症量の選択されたNSAID、及び鎮痛もしくは抗炎症反応を増強しもしくはその開始を早めるのに十分な量のカフェイン：又は有効鎮痛量の選択された麻醉性鎮痛薬、及び鎮痛反応を増強しもしくはその開始を促進するために十分な量のカフェイン：又は鎮痛反応を増強するのに十分な量の選択されたNSAIDと一緒に有効鎮痛量の選択された麻醉性鎮痛薬、及び鎮痛反応をさらに増強しもしくはその開始を早めるために十分な量のカフェイン：を任意の経口用無毒性の医薬として許容される不活性担体、例えばラクトース、瓈粉（医薬錠剤）、磷酸二カルシウム、硫酸カルシウム、カオリン、マンニトール及び粉末糖と組合せる。さらに、必要な場合には、適当な結合剤、滑剤、崩壊剤及び着色剤を含有せしめることもできる。

【0098】典型的な結合剤には、瓈粉、ゼラチン、糖、例えばシュークロース、糖蜜及びラクトース、天然及び合成ガム、例えばアカシアガム、アルギン酸ナトリウム、コトジツノマトの抽出物、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンジリコール、エチルセルロース、並びにワックスが含まれる。

【0099】これらの剤形に使用するための滑剤には、硝酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン及びポリエチレンジリコールが含まれ

41

るがこれらに限定されない。適当な崩壊剤には、淀粉、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、セルロース、木製物、アルギン酸、グアーガム、柑橘パルプ、カルボキシメチルセルロース、及びラウリル硫酸ナトリウムが含まれ得るが、これらに限定されない。必要であれば、常用の医薬として許容される色素、すなわち任意のFD & C色素を単位投与形に導入することができる。

【0100】甘味料、香料及び防腐剤もまた、特に液体投与形、例えばエリキシル、懸濁剤又はシロップを製造する場合に、導入することができる。さらに、投与形がカプセルである場合、上記のタイプの材料に加えて、液体担体、例えば脂肪油を含有せしめることができる。その他の種々の材料を、被覆として、あるいは投与単位の物理的形状を変えるために用いることができる。例え * 10

*ば、錠剤、丸剤又はカプセルを、セラック、糖又はこの両者によって被覆することができる。これらの組成物は好ましくは少なくとも0.1%の活性成分を含有し、一般に活性成分は投与単位の重量の約2%～約60%である。

【0101】典型的な単位投与形の例は、次の表に示す量を含有する錠剤又はカプセルである。星印(*)は隣に示す量が持続放出形であることを示し、例えば「130mg+130mg*」は前の130mgがすぐに放出されるために製剤化されており、後の130mgは持続放出形であることを意味する。

【0102】

【表1】

* 1

選択された麻酔性鎮痛薬	選択されたNSAID	カフェイン
ジフルニサール		
125mg	130mg+130mg*	
250mg	130mg+130mg*	
500mg	130mg+130mg*	
ソメピラック ナトリウム		
25mg	65又は130mg	
50mg	65又は130mg	
100mg	65又は130mg	
イブプロフェン		
50mg	65又は130mg	
100mg	65又は130mg	
200mg	65又は130mg	
300mg	65又は130mg	
400mg	65又は130mg	
500mg	65又は130mg	
600mg	65又は130mg	
ナプロキセン		
125mg	130mg+130mg*	
250mg	130mg+130mg*	
250mg	65mg+65mg*	
500mg	130mg+130mg*	
フルルビプロフェン		
25mg	130mg	
50mg	130mg	

【0103】

【表2】

表(続き)選択された麻酔性鎮痛薬選択されたNSAIDカフェイン

フェノプロフェン

50mg	65又は130mg
100mg	130mg
200mg	65又は130mg
300mg	130mg
600mg	130mg

ピロキシカム

10mg	130mg+130mg*
20mg	130mg+130mg*
20mg	130mg
20mg	130mg+260mg*

トルメチナトリウム

200mg	130mg
400mg	130mg

イブプロフェン

アルミニウム	
400mg	130mg

メフェナミン酸

125mg	65又は130mg
250mg	65又は130mg

インドメサシン

25mg	130mg
50mg	130mg

ケトプロフェン

25mg	65又は130mg
50mg	65又は130mg

【0104】

【表3】

表(続き)

選択された麻
醉性鎮痛薬

選択されたNSAID

カフェイン

フェンブフェン

200mg
400mg
800mg65又は130mg
65又は130mg
65又は130mg

スリンダック

150mg
200mg130mg+130mg*
130mg+130mg*メクロフェナミ
ン酸ナトリウム

50mg

65又は130mg

ヒドロモルホン
ヒドロクロリド1mg
2mg
3mg
4mg
5mg130mg
130mg
130mg
130mg
130mgコデインサルフェー
ト又はホスフェート15mg
30mg
45mg
60mg130mg
130mg
130mg
130mgオキシコドンヒ
ドロクロリド2.5mg
5mg130mg
130mg

【0105】

【表4】

表(統計)選択された麻
酔性鎮痛薬選択されたNSAIDカフェイン

メブタジノール
ヒドロクロリド
200mg

65又は130mg

オキシコドンヒドロ
クロリド/テレフタ
レート混合物
4.5mg/0.38mg
2.25mg/0.19mg

130mg
130mg

レボルファノー
ルタルタレート
1mg
2mg
3mg

130mg
130mg
130mg

メペリジンヒ
ドロクロリド
50mg

130mg

プロポキシフェン
ヒドロクロリド
65mg

130mg

プロポキシフェ
ンナブシレート
100mg

130mg

メサドンヒドロクロリド
5mg
10mg

130mg
130mg

プロピラムスマレート
35mg
50mg

65又は130mg
130mg

【0106】

【表5】

表(続)

<u>選択された麻 痹性鎮痛薬</u>	<u>選択されたNSAID</u>	<u>カフェイン</u>
ブブレノルファン ヒドロクロリド		
8mg		130mg
10mg		130mg
ベンタゾシンヒ ドロクロリド		
25mg		65又は130mg
50mg		130mg
ナルブフィンヒ ドロクロリド		
10mg		130mg
15mg		65又は130mg
30mg		130mg
ブトルファノー ルタルタレート		
4mg		130mg
8mg		65又は130mg
ナルブフィンヒ ドロクロリド	イブプロフェン	
15mg	200又は400mg	130mg
プロピラムスマレート	イブプロフェン	
35mg	200又は400mg	130mg
50mg	200又は400mg	130mg
35mg	200又は400mg	65mg
50mg	200又は400mg	65mg
ベンタゾシンヒ ドロクロリド	イブプロフェン	
25mg	200又は400mg	130mg

【0107】

【表6】

表(続き)

<u>選択された麻酔性鎮痛薬</u>	<u>選択されたNSAID</u>	<u>カフェイン</u>
ブトルファノールタルタレート 8mg	イブプロフェン 400mg	130mg
プロピラムスマレート 50mg 35mg	ゾメピラックナトリウム 50又は100mg 50又は100mg	130mg 130mg
プロポキシフェニドクロリド 65mg	フェノプロフェン 200mg	130mg
プロポキシフェンナブシレート 100mg	フェノプロフェン 200mg	130mg
プロピラムスマレート 35又は50mg 35又は50mg 35又は50mg	フェンプロフェン 400mg 800mg 400mg	130mg 130mg 65mg
プロピラムスマレート 35mg	メフェナミン酸 250mg	130mg
コデインサルフェート又はホスフェート 30mg 30mg	メフェナミン酸 250mg 125mg	130mg 130mg
プロピラムスマレート 35mg	ケトプロフェン 25又は50mg	130mg
メブタジノール ヒドロクロリド 200mg 200mg	ケトプロフェン 25又は50mg 25又は50mg	130mg 65mg

【0108】所望により、この発明の組成物は公知の方法により非経口的使用のために製剤化することができる。選択された麻酔性鎮痛薬+カフェイン2成分組成物は、経口投与による投薬治療に耐えることができないはげしい痛みを有する患者の場合に特に価値がある。

【0109】この発明の経口組成物を、麻酔性鎮痛薬が組成物から抽出されそして非経口的に悪用される可能性が有意に減少するように製剤化することもできる。このことは、薬剤を不溶性賦形剤、例えばメチルセルロースと一緒にすることにより水に不溶性の剤形に成形することにより達成することができる。このような水不溶性経口剤形は麻酔薬自体の少なくとも幾つか例えばプロピラムスマレート及びメサドンヒドロクロリドについてはすでに知られている。この発明の組成物の鎮痛及び抗炎症効果は、動物において、下に記載する試験において定量的に評価することができる。

【0110】抗フェニルキノン苦悶試験

この試験は鎮痛活性を検出、及び比較するための標準的方法であり、そして一般にヒトにおける効果とよく一致する。マウスをまず試験される投薬により処理する。用いる投薬は、カフェインを伴う又は伴なわない選択されたNSAID、カフェインを伴う又は伴わない選択された麻酔性鎮痛薬、又はカフェインを伴う又は伴わない選

択された麻酔性鎮痛薬+選択されたNSAIDのそれぞれ2投与レベルである。

30 【0111】次にマウスを腹腔内投与されたフェニル-p-ベンゾキノンによりチャレンジし、そして特徴的な伸長苦悶症状について観察する。苦悶の欠落が陽性反応を構成する。鎮痛保護の程度は同じ日における対照動物と比較した苦悶の抑制を基礎にして算出することができる。時間応答データも得られる。この試験は、Sigmund等及びBlumberg等 (Sigmund, E., Cadmus, R., 及びLu, G., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 95, 729-731, 1957; Blumberg, H. 等, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 188, 763-766, 1965) の変法である。

40 【0112】炎症ラット足試験-圧力誘導刺激

Randal-Sellitto法のWinter等による変法を用いて、酵母により炎症を生じさせた左後足に対する増加する圧力の適用により生ずる回避反応限界値を確認する。薬剤処置を行う。試験される投薬は、カフェインを伴う又は伴わない2投与量レベルの選択されたNSAIDである。足に常に増加する力を適用し、そして「脱出反応」を観察しそして記録する (Randall, L. Q., 及びSellitto, J. J.; Arc-

53

h. Int. Pharmacodyn., II, 409-419, 1957; Winter, C. A. 及び Lars, F. : J. Pharmacol. Exp. Therap., 148, 373-379, 1965)。

【0113】マウスティール-フリック試験 (Mouse Tail-flick Test) マウスにおけるティール-フリック試験は、尾に制御された高強度熱を適用して D' Amour 及び Smith の変法として行う。正常マウス及び薬剤処置マウスを観察し、そして反応時間を測定する。使用する薬剤はカフェインを伴う又は伴わない 2 投与量の選択された麻醉性鎮痛薬である。

(D' Amour, E. 及び Smith, L. : J. Pharmacol., 72, 74-79, 1941).

【0114】ハフナー-ティール-ピンチ法 (Haffner Tail-Pinch Method)

ハフナーの方法の変法を用いて、ラットの尾をつまむ圧力刺激によって惹起される攻撃反応に対する薬剤の効果を確認する。薬剤処置に先立って各ラットの尾にクランプを付け、そして処置後特定の時間に再びクランプを付ける。刺激に向けられた明らかな攻撃及びかみつき行動が生ずるのに要する時間を観察する。試験される投薬は、カフェインを伴う又は伴わない選択された麻醉性鎮痛薬の 2 投与量とする (Haffner, F. : Experimentelle Prufung Schmerzstillender Mittel, Deutsches med. Wschr., 55, 731-732, 1929)。

【0115】マウスホット-プレートテスト (Mouse Hot-Plate Test) (熱刺激)

Woolfe 及び Mac Donald の方法の変法を用いる。この方法はマウスの足に制御された熱刺激を適用することから成る。処置群に薬剤を投与する。動物がホットプレートに接触した時と標準痛反応、すなわちジャンプ及び 又は 1 方もしくは両方の後足の速いバットの観察の間の潜伏期を測定する。試験される投薬はカフェインを伴う又は伴わない選択された麻醉性鎮痛薬の 2 投与量である。 (Woolfe, G. 及び Mac Donald, A. D. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 80, 300-307, 1944).

【0116】アジュバント関節炎試験

ラットにおけるアジュバント関節炎はヒトのリュウマチ様関節炎の広く用いられているモデルである。これは、基本的に注射された細菌性アジュバントに対する細胞性免疫が関与する免疫反応である。反応は全身的であるが、多発関節炎として主として肢に生ずる。後足における関節炎の程度を視覚的に、又はアジュバントの注射の後 21 日目に足の体積を測定することにより評価する。

【0117】0.1 ml の油中に懸濁した 1 mg のミコバ

54

クテリウム・ブチリカム (Mycobacterium butyricum) を 1 回ラットの右後足に皮下注射する。注射した後足の 16 日目に測定した腫脹が第 2 反応を構成する。薬剤を、アジュバントの注射の 1 日前から経口的に毎日投与する。用いる投薬は、カフェインを伴う又は伴わない選択された NSAID の 2 投与レベルである。結果を対照に対する抑制の % で表わす。 (Walz, D. T. 及び Martino, M. J. 及び Misher, A. : Ann. Rheum. Dis., 30, 303-306 (1971))。

【0118】ヒトにおけるこの発明の組成物の効果を確認するために、中程度ないし激しい痛みを有し経口鎮痛を必要とする患者に、カフェインを伴うもしくは伴わない選択された麻醉性鎮痛薬もしくは NSAID、又はカフェインを伴うもしくは伴わない選択された麻醉性鎮痛薬 + 選択された NSAID を投与し、他方、炎症性もしくは変性関節疾患、例えばリュウマチ様関節炎、骨関節炎、痛風もしくは急性筋 - 骨疾患を有し経口抗炎症剤を必要とする患者に、カフェインを伴うもしくは伴わない選択された NSAID を投与することができる。

【0119】鎮痛効果を決定するために、看護観察者が、痛み又は強直のレベル及びその後の腫脹について患者と面接する。投薬により軽減が始まる時間を主観的に見積ることを患者に求める。平均して、カフェインを伴うこの発明の組成物が短い開始時間を有しそしてより効果的であることを適当な統計的方法により示すことができる。

【0120】 (Laska, E. Gormely, M. Sunshine, A. Belleville, J. W. Kantov, T. Forrest, W. H. Siegel, G. 及び Meisner, M. : "A Bioassay Computer Program for Analgesic Clinical Trials", Clin. Pharmacol. Ther., 8 : 658, 1967; Cox D. R., "Regression Models and Life Tables", Journal Royal Statistical Society, Series B, Volume 34 : 187-202, (1972))。

【0121】炎症及び変性関節疾患における効果の評価は、痛みの程度、朝の強直の持続、一般的感じ、及び行動の容易さについての患者の自己評価により、そして客観的測定、例えば敏感さ、腫脹、痛みを有する関節の数、並びに種々の機能試験、例えば握力、歩く速度、胸脇脹及び床への指の近づきについての内科医の評価により達成される。

【0122】今までの記載から、当業者はこの発明の本質的特徴を容易に確認し、そしてその精神及び範囲から逸脱することなくこの発明の変化及び 又は変法を行い、これを種々の用途及び条件に適用することができる。こうして、これらの変化及び 又は変法は適切に、正当に、そして次の請求の範囲の十分な均等の範囲にあると意図される。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F 1	技術表示箇所
//(A 61 K 31/52 31:19)				
(A 61 K 31/52 31:40)				
(A 61 K 31/52 31:62)				
(A 61 K 31/52 31:445)				
(A 61 K 31/52 31:435)				
(A 61 K 31/52 31:485)				
(A 61 K 31/52 31:22)				
 (72) 発明者 ラスカ, ユージン エム. アメリカ合衆国, ニューヨーク 10538, ラーチモント, ダンテ ストリート 34				
 (72) 発明者 シーゲル, キャロル イー. アメリカ合衆国, ニューヨーク 10543, ママロネック, コロニアル コート 1304				